

[Detailed Description of the Invention] [JP10-090062]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the measuring method and equipment of protein concentration for measuring the concentration of the protein concentration in a liquid sample especially hemoglobin in blood, gamma globulin, and albumin.

[0002]

[Description of the Prior Art] As a method of analyzing blood etc. by clinical chemistry, a sedimentation test, a titrimetric method, a colorimetric assay method, An electrophoresis method, an ultracentrifugal method, the chromatography method, a luminescence atomic absorption method, an electrode method, a magnetic resonance method, etc. are known, and the method of adding and carrying out the colorimetry of a reagent or the pigment to the blood sample which collected blood from the living body is widely used in the analytical method which uses especially light.

[0003] The hemoglobin which constitutes red corpuscles as protein which is the target of a such inspection, and gamma globulin in plasma, Albumin is important, hemoglobin concentration serves as determination data of anemia or the polycythemia, and, as for gamma globulin concentration, albumin concentration serves as judgment materials, such as liver cirrhosis, chronic liver disease, a proteinic ingestion obstacle, pregnancy, and breast-feeding, with regards to metabolic turnovers, such as immune systems, such as an antibody and complement, sugar, lipid, and a mineral.

[0004]

[Problem to be solved by the invention] However, when measuring protein concentration, such as hemoglobin, gamma globulin, and albumin, in the conventional clinical laboratory test, it is the invasion inspection which wounds a living body with a hypodermic needle or a scalpel at the time of 1 blood collecting, A little amounts of samples of that medicine addition etc. need to be pretreated for the extracted blood, that it takes time until a measurement result is obtained from 3 blood collecting, 4 blood, or a blood serum come out, and 2) A certain sake, SUBJECT, like that sufficient accuracy of measurement is not obtained and expense starts the disposal treatment of the container used for five inspections or a sample occurs.

[0005] The purpose of this invention is to provide a measuring method and equipment of protein concentration which measure protein concentration in a liquid sample optically and with which highly precise measured value is obtained for a short time.

[0006]

[Means for solving problem] It is the method of measuring protein concentration by this invention's entering a near infrared ray into a liquid sample containing protein, and detecting intensity of the transmitted light or a reflected light, It is a measuring method of protein concentration computing protein concentration from total value of a value which measured an absorbance in at least three wave numbers, and amended each absorbance with a predetermined correction factor. Since protein concentration is computable only by measuring an absorbance in at least three wave numbers if this invention is followed, quick measurement is attained. The accuracy of measurement can be raised more by increasing a wave number

point of spectrometry. Since there is no deterioration of a sample by measurement, and there is also little quantity of a sample and it moreover ends, including in the conventional clinical laboratory test is easy. Application to non-invasion measurement which makes a test portion blood which flows into a blood vessel in some living bodies, for example, the limbs and a finger, and an earlobe as it is is expectable.

[0007]This invention enters a near infrared ray into a liquid sample containing two or more sorts of protein, It is the method of measuring protein concentration by detecting intensity of the transmitted light or a reflected light, It is a measuring method of protein concentration computing concentration of each protein from total value of a value which measured an absorbance in at least three wave numbers corresponding for every protein, and amended each absorbance with a predetermined correction factor. Since two or more sorts of protein concentration is computable only by measuring an absorbance in at least three wave numbers in a short time if this invention is followed, quick measurement is attained. The accuracy of measurement can be raised more by increasing a wave number point of spectrometry. Since there is no deterioration of a sample, and there is also little quantity of a sample and it ends, including in the conventional clinical laboratory test is easy, and application to the above non-invasion measurement can also be expected.

[0008]This invention enters a near infrared ray into the liquid sample containing hemoglobin, gamma globulin, and albumin, It is the method of measuring the concentration of each protein by detecting the intensity of the transmitted light or a reflected light, The wave number field of 10000 (/cm)-7200 (/cm), the wave number field of 6600 (/cm)-5400 (/cm), And it is a measuring method of the protein concentration computing the concentration of each protein from the total value of the value which measured the absorbance in at least three wave numbers chosen from the wave number field of 4800 (/cm)-4200 (/cm), respectively, and amended each absorbance with the predetermined correction factor. If this invention is followed, the wave number field of 10000 (/cm)-7200 (/cm), The wave number field of 6600 (/cm)-5400 (/cm), and the wave number field of 4800 (/cm)-4200 (/cm), Only by the concentration change of hemoglobin, gamma globulin, and albumin being a field which appears notably, and measuring the absorbance in at least three wave numbers chosen from these wave number fields, respectively, Since each concentration of hemoglobin, gamma globulin, and albumin is computable in a short time, quick measurement is attained. The accuracy of measurement can be raised more by increasing the wave number point of spectrometry. Since there is no deterioration of a sample, and there is also little quantity of a sample and it ends, including in the conventional clinical laboratory test is easy, and the application to the above non-invasion measurement can also be expected.

[0009]Equipment which measures each protein concentration by this invention's entering a near infrared ray into the liquid sample which contains hemoglobin, gamma globulin, and albumin characterized by comprising the following in the measuring device of protein concentration, and detecting the intensity of the transmitted light or a reflected light.

The measuring beam generating means which generates the near infrared of at least three wave numbers chosen from the wave number field of 10000 (/cm)-7200 (/cm), the wave number field of 6600 (/cm)-5400 (/cm), and the wave number field of 4800 (/cm)-4200 (/cm), respectively.

A euphotic means to detect the intensity of the transmitted light from a sample, or a reflected light.

The calculating means which computes the concentration of each protein from the total value of the value which measured the absorbance corresponding to each wave number, and amended each absorbance with the predetermined correction factor.

If this invention is followed, the wave number field of 10000 (/cm)-7200 (/cm), The wave number field of 6600 (/cm)-5400 (/cm), and the wave number field of 4800 (/cm)-4200 (/cm), Only by the concentration change of hemoglobin, gamma globulin, and albumin being a field which appears notably, and measuring the absorbance in at least three wave numbers chosen from these wave number fields, respectively, Since each concentration of hemoglobin, gamma globulin, and albumin is computable in a short time, quick measurement is attained. The accuracy of measurement can be raised more by increasing the wave number point of spectrometry. Since there is no deterioration of a sample, and there is also little quantity of a sample and it ends, including in the conventional clinical laboratory test is easy, and the application to the above non-invasion measurement can also be expected.

[0010]

[Mode for carrying out the invention]Drawing 1 is a block diagram showing one form of enforcement of this invention. A protein concentration measuring device receives the light source 1 which generates a near infrared ray, the wavelength selection filter 8, and the transmitted light from the liquid sample S, and comprises the electric eye 11 which outputs the signal according to light intensity, the arithmetic circuit 14 which calculates an output signal, etc.

[0011]The light source 1 comprises a tungsten lamp, a semiconductor laser, etc., and generates the light having contained the light of at least three wave numbers which serve as a several points measured wave in a near infrared region.

[0012]The wavelength selection filter 8 comprises the KUORUTSU wedges (crystal prism) 5 and 6 of the light polarizer 3, the phase plate 4, a fixed side, and a movable side, and the light polarizer 7, when the KUORUTSU wedge 6 of a movable side slides a slant-face top, light path length changes and center of filter wavelength serves as variable. Especially, when the sample S is blood and measuring objects are hemoglobin, gamma globulin, and albumin, The light of at least three wave numbers chosen from the wave number field of 10000 (/cm)-7200 (/cm), the wave number field of 6600 (/cm)-5400 (/cm), and the wave number field of 4800 (/cm)-4200 (/cm), respectively is chosen as the measuring beam P.

[0013]The liquid sample S is held at the container which consists of transparent materials, such as quartz, for example, and the light path length is about 1 mm, and is kept at same about 37 ** as body temperature.

[0014]The electric eye 11 comprises material which has sensitivity in a near infrared ray, for example, PbS etc., and outputs the electrical signal according to the transmitted light intensity of the sample S. The AD (analog-to-digital) converter 13 changes the signal from the electric eye 11 into a digital value. The arithmetic unit 14 comprises a personal computer etc., for example, incorporates the digital signal from A/D converter 13, performs predetermined data processing,

and outputs a measurement result to output units, such as a display and a printer.

[0015]Next, operation is explained. The light which came out of the light source 1 is changed into a parallel beam with the lens 2, and is changed into the measuring beam P of the narrow spectrum centering on selection wavelength by the wavelength selection filter 8. Light intensity changes according to the absorption spectrum of an ingredient in which the measuring beam P is contained in the sample S, and the absorbance according to selection wavelength is measured by the arithmetic unit 14 via the electric eye 11, the amplifier 12, and A/D converter 13.

[0016]In this way, after the measurement using the measuring beam P of one wave number is completed, next the position of the KUORUTSU wedge 6 is adjusted, the center wavelength of a wavelength selection filter is changed, the measuring beam P of another wave number is generated, and same measurement is performed. In this invention, measurement about at least three wave numbers is performed in a near infrared region.

[0017]Although the above-mentioned composition showed the example which uses the wavelength selection filter 8, it is also possible to prepare two or more sources of single wavelength light which generate the light of three or more several points measured waves, and to omit the wavelength selection filter 8. Although the above-mentioned composition showed the example which detects transmitted light intensity, the composition which detects the reflected light intensity from a sample is also possible.

[0018]Drawing 2 is a graph which shows an example of the absorbance spectrum of the liquid sample containing protein. A vertical axis is an absorbance, a horizontal axis is a wave number (reciprocal of wavelength), and the right direction is a long wavelength side to which a wave number becomes small. The liquid sample to which various protein concentration was changed was prepared, and it has measured about the wave number field of 10000 (/cm)-4000 (/cm).

[0019]Here, the wave number field A is the 1st harmonic overtone of stretching vibration of O-H combination of a water molecule, the ranges of it are 1440 nm - 1450 nm (6944-/cm - 6896-/cm), and the absorbance is increasing it. The wave number field B is the combination tone of the stretching vibration and deformation vibration of O-H combination of a water molecule, it is the range of 1930 nm - 1940 nm (5181-/cm - 5154-/cm), and the absorbance is over the measurement range. Since the influence of the water in a sample is great, these wave number fields A and B are excepted from spectrometry.

[0020]So, in the case of the density measurement of protein concentration especially hemoglobin, gamma globulin, and albumin. It is preferred to choose a measure point from the wave number field I of 10000 (/cm)-7200 (/cm), the wave number field II of 6600 (/cm)-5400 (/cm), and the wave number field III of 4800 (/cm)-4200 (/cm).

[0021]Next, a measurement principle is explained. In the wave number field I, a total of three measure points of the wave number gamma are chosen in the wave number beta and the wave number field III in the wave number alpha and the wave number field II, and absorbance Aalpha corresponding to each point, Abeta, and A gamma are measured about the sample of a certain protein concentration K using the equipment shown in drawing 1. Then, the protein concentration K can be expressed with the following formula (1) which used the three constants x, y, and z.

[0022]

$$K = x \cdot A\alpha + y \cdot A\beta + z \cdot A\gamma \quad \text{--- (1)}$$

Next, the case where the protein concentration K changes is considered. Change of the protein concentration K will change the constant x, y, and z for a while along with it. For example, when albumin concentration changes at one (g/dl) step in 1.0 (g/dl)-8.0 (g/dl), a total of eight formulas are materialized about the concentration K1-K8.

[0023]

$K_1 = x_1, \quad A\alpha_1 + y_1, \quad \text{and } A\beta_1 + z_1 \cdot A\gamma_1 \quad K_2 = x_2, \quad A\alpha_2 + y_2, \quad \text{and } A\beta_2 + z_2 \cdot A\gamma_2 \quad K_3 = x_3, \quad A\alpha_3 + y_3, \quad \text{and } A\beta_3 + z_3 \cdot A\gamma_3 \quad K_4 = x_4, \quad A\alpha_4 + y_4, \quad \text{and } A\beta_4 + z_4 \cdot A\gamma_4 \quad K_5 = x_5, \quad A\alpha_5 + y_5, \quad \text{and } A\beta_5 + z_5 \cdot A\gamma_5 \quad K_6 = x_6, \quad A\alpha_6 + y_6, \quad \text{and } A\beta_6 + z_6 \cdot A\gamma_6 \quad K_7 = x_7, \quad A\alpha_7 + y_7, \quad \text{and } A\beta_7 + z_7 \cdot A\gamma_7 \quad K_8 = x_8, \quad A\alpha_8 + y_8, \quad \text{and } A\beta_8 + z_8 \cdot A\gamma_8$ -- at this time, if each constants $x_1-x_8, y_1-y_8, z_1-z_8$ approximate with the almost same constant value, $x_1=x_2=\dots=x_8=X, y_1=y_2=\dots=y_8=Y, z_1=z_2=\dots=z_8=Z$ It sets with $=z_8=Z$ and is rewritten by the following formula (2).

[0024]

[Mathematical formula 1]

$$\begin{bmatrix} K_1 \\ K_2 \\ K_3 \\ K_4 \\ K_5 \\ K_6 \\ K_7 \\ K_8 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A\alpha_1 & A\beta_1 & A\gamma_1 \\ A\alpha_2 & A\beta_2 & A\gamma_2 \\ A\alpha_3 & A\beta_3 & A\gamma_3 \\ A\alpha_4 & A\beta_4 & A\gamma_4 \\ A\alpha_5 & A\beta_5 & A\gamma_5 \\ A\alpha_6 & A\beta_6 & A\gamma_6 \\ A\alpha_7 & A\beta_7 & A\gamma_7 \\ A\alpha_8 & A\beta_8 & A\gamma_8 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} \quad \dots (2)$$

[0025]Here, since the constant X, Y, and Z is (variation of albumin concentration)/(variation of an absorbance), beforehand exact measurement is possible and it is possible to memorize to the arithmetic unit 14 as a database.

[0026]Next, the concentration K_x can be determined by measuring the absorbance $A\alpha$ in each wave number alpha, beta, and gamma, $A\beta$, and $A\gamma$ about a sample with the unknown albumin concentration K_x .

[0027]Next, an example is explained. As a measure point, the wave number $\alpha = 7632 \text{ /cm}$ (wavelength of 1310 nm), the wave number $\beta = 6456 \text{ /cm}$ (wavelength of 1480 nm), and the wave number $\gamma = 4584 \text{ /cm}$ (wavelength of 2180 nm) are chosen, and when it calculates based on prior measurement, the following result is obtained.

[0028]The hemoglobin concentration K_H was expressed with the following formula (3), and has attained correlation coefficient =0.8852 compared with the conventional colorimetric assay method.

[0029]

$$K_H = 0.535xA\alpha + 0.415xA\beta + 0.675xA\gamma \quad \text{--- (3)}$$

Gamma globulin concentration K_G was expressed with the following formula (4), and has

attained correlation coefficient =0.9811 compared with the conventional colorimetric assay method.

[0030]

$$KG=0.108xA\alpha+0.017xA\beta+0.045xA\gamma \quad (4)$$

The albumin concentration KA was expressed with the following formula (5), and has attained correlation coefficient =0.9764 compared with the conventional colorimetric assay method.

[0031]

$$KA=0.082xA\alpha-0.042xA\beta-0.005xA\gamma \quad (5)$$

Although the example which uses three several points measured waves here was explained, it is possible by increasing a measure point further to raise the accuracy of measurement. Although the example which uses the wave number point same about each protein was shown, it is also possible to measure so that a part of wave number points may all differ for every protein.

[0032]Next, a concrete measurement result is explained.

[0033]Drawing 3 is a graph which shows the near-infrared spectrum of a standard sample without protein. A vertical axis is an absorbance (arbitrary unit) and the right direction of a horizontal axis is a long wavelength side in a wave number (/cm). The phosphate buffer solution is used as a standard sample.

[0034]When a graph is seen, the peak by the vibration spectrum of a water molecule has appeared in the wave number 6900 (/cm) neighborhood and the wave number 5150 (/cm) neighborhood, and it turns out near [these] a wave number that protein density measurement is difficult.

[0035]Drawing 4 is a graph which shows the near-infrared spectrum of the sample to which hemoglobin concentration was changed. A vertical axis is an absorbance (arbitrary unit) and a horizontal axis is a wave number (/cm). The sample to which concentration 8.0 (g/dl)-20.0 (g/dl) was changed at 1.0 (g/dl) step in the phosphate buffer solution, and the sample of concentration 25.0 (g/dl) are being used for a sample.

[0036]When a graph is seen, the absorbance is also increasing according to the increase in hemoglobin concentration, and it turns out that it has appeared notably in fields other than the absorption peak of a water molecule especially.

[0037]Drawing 5 is a graph which shows the near-infrared spectrum of the sample to which gamma globulin concentration was changed. A vertical axis is an absorbance (arbitrary unit) and a horizontal axis is a wave number (/cm). The sample to which concentration 1.0 (g/dl)-10.0 (g/dl) was changed at 1.0 (g/dl) step in the phosphate buffer solution is being used for a sample.

[0038]If a graph is seen, and gamma globulin concentration increases, the absorbance will also increase little by little, but compared with the hemoglobin shown in drawing 4, it turns out that the rate of an increase is small.

[0039]Drawing 6 is a graph which shows the near-infrared spectrum of the sample to which albumin concentration was changed. A vertical axis is an absorbance (arbitrary unit) and a horizontal axis is a wave number (/cm). The sample to which concentration 1.0 (g/dl)-8.0 (g/dl) was changed at 1.0 (g/dl) step in the phosphate buffer solution is being used for a sample.

[0040]When a graph is seen, in the wave number field of 10000 (1 cm)-7200 (1 cm), it turns out

that an absorbance seldom changes even if albumin concentration increases.

[0041] Drawing 7 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of the hemoglobin shown in drawing 4, and shows the wave number field of 4200 (/cm)-4900 (/cm). In the graph below drawing 7, the horizontal-axis left shows by the long wavelength side.

[0042] When a graph is seen, the absorbance variation by a concentration change has appeared greatly in the 4500 (/cm) neighborhood, and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in 4400 (/cm)-4700 (/cm).

[0043] Drawing 8 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of the hemoglobin shown in drawing 4, and shows the wave number field of 5400 (/cm)-7200 (/cm).

[0044] If a graph is seen, an absorbance variation by a concentration change will have appeared greatly in the 6000 (/cm) neighborhood and the 6900 (/cm) neighborhood, It turns out that it is preferred to choose a several points measured wave the range of 5700 (/cm)-6400 (/cm) and in 6800 (/cm)-7000 (/cm).

[0045] Drawing 9 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of hemoglobin shown in drawing 4, and shows a wave number field of 7200 (/cm)-10000 (/cm).

[0046] When a graph is seen, an absorbance variation by a concentration change has appeared greatly in 7300 (/cm)-10000 (/cm), and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in this range.

[0047] Drawing 10 is a graph which shows a result of having conducted the multivariate analysis of the absorption spectrum of hemoglobin. A vertical axis is a point estimate by a multivariate analysis, a horizontal axis is the true value acquired by a measuring method of this invention, and correlation coefficient =0.99482 is obtained.

[0048] Thus, it turns out that a measuring method concerning this invention has attained accuracy equivalent to the conventional multivariate-analysis technique.

[0049] Drawing 11 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of gamma globulin shown in drawing 5, and shows a wave number field of 4000 (/cm)-4800 (/cm).

[0050] When a graph is seen, an absorbance variation by a concentration change has appeared in the 4500 (/cm) neighborhood, and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in 4400 (/cm)-4700 (/cm).

[0051] Drawing 12 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of gamma globulin shown in drawing 5, and shows a wave number field of 5500 (/cm)-6600 (/cm).

[0052] When a graph is seen, the absorbance variation by a concentration change has appeared in the 6000 (/cm) neighborhood, and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in 5500 (/cm)-6300 (/cm).

[0053] Drawing 13 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of the gamma globulin shown in drawing 5, and shows the wave number field of 7200 (/cm)-10000 (/cm).

[0054] When a graph is seen, the absorbance variation by a concentration change has appeared greatly in 7300 (/cm)-10000 (/cm), and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in this range.

[0055] Drawing 14 is a graph which shows the result of having conducted the multivariate

analysis of the absorption spectrum of gamma globulin. A vertical axis is a point estimate by a multivariate analysis, a horizontal axis is the true value acquired by the measuring method of this invention, and correlation coefficient =0.97833 is obtained.

[0056]Thus, it turns out that the measuring method concerning this invention has attained accuracy equivalent to the conventional multivariate-analysis technique.

[0057]Drawing 15 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of the albumin shown in drawing 6, and shows the wave number field of 4200 (/cm)-4800 (/cm).

[0058]When a graph is seen, the absorbance variation by a concentration change has appeared in the 4500 (/cm) neighborhood, and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in 4400 (/cm)-4700 (/cm).

[0059]Drawing 16 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of the albumin shown in drawing 6, and shows the wave number field of 5400 (/cm)-6000 (/cm).

[0060]When a graph is seen, an absorbance variation by a concentration change has appeared in 5400 (/cm)-5700 (/cm), and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in this range.

[0061]Drawing 17 is the graph which carried out partial expansion of the absorption spectrum of albumin shown in drawing 6, and shows a wave number field of 6000 (/cm)-7800 (/cm).

[0062]When a graph is seen, an absorbance variation by a concentration change has appeared in the 6900 (/cm) neighborhood, and it turns out that it is preferred to choose a several points measured wave in 6600 (/cm)-7100 (/cm).

[0063]Drawing 18 is a graph which shows a result of having conducted the multivariate analysis of the absorption spectrum of albumin. A vertical axis is a point estimate by a multivariate analysis, a horizontal axis is the true value acquired by a measuring method of this invention, and correlation coefficient =0.99761 is obtained.

[0064]Thus, it turns out that a measuring method concerning this invention has attained accuracy equivalent to the conventional multivariate-analysis technique.

[0065]

[Effect of the Invention]Since protein concentration, such as hemoglobin, gamma globulin, and albumin, is computable only by measuring the absorbance in at least three wave numbers according to this invention as explained in full detail above, quick measurement is attained. The accuracy of measurement can be raised more by increasing the wave number point of spectrometry.

[0066]Since there is no deterioration of the sample by measurement, and there is also little quantity of a sample and it moreover ends, including in the conventional clinical laboratory test is easy. The application to the non-invasion measurement which makes a test portion blood which flows into the blood vessel in some living bodies, for example, the limbs and a finger, and an earlobe as it is is expectable.

特開平10-90062

(43)公開日 平成10年(1998)4月10日

(51)Int.Cl.⁶ 識別記号

G 0 1 J 3/42

G 0 1 N 33/483

(21)出願番号 特願平8-248303

(22)出願日 平成8年(1996)9月19日

(54)【発明の名称】蛋白質濃度の測定方法および装置

(57)【要約】
【課題】液体試料中の蛋白質濃度を光学的に測定し、短時間で高精度の測定値が得られる蛋白質濃度の測定方法および装置を提供する。

【解決手段】ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンを含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって各蛋白質の濃度を測定する方法であって、1 000 000 (/ cm) ~ 7 200 (/ cm) の波数領域、6 600 (/ cm) ~ 5 400 (/ cm) の波数領域、および4 800 (/ cm) ~ 4 200 (/ cm) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出する。

【背景技術】蛋白質濃度の測定方法は、従来、主として比色法によつて行われてゐる。蛋白質濃度の測定は、蛋白質濃度の測定法の一つである。

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

F I G 0 1 J 3/42 U G 0 1 N 33/483 C

(71)出願人 000205007

大研医器株式会社

大阪府大阪市中央区久太郎町二丁目1番30
号

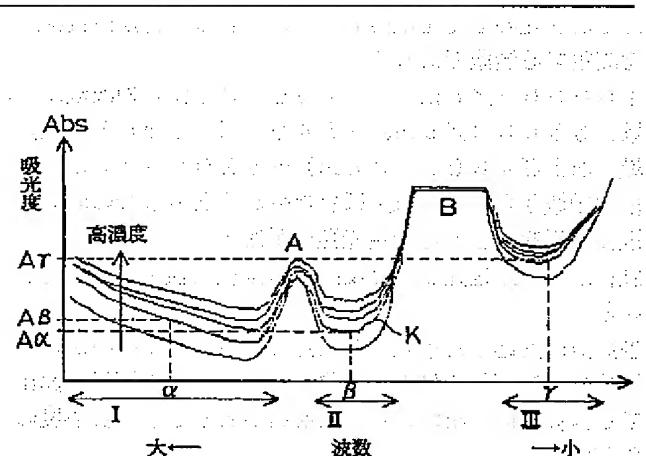
(72)発明者 村山 幸市

大阪府堺市浜寺船尾町東4丁36番地 大研
医器株式会社商品開発研究所内

(72)発明者 山田 圭一

大阪府堺市浜寺船尾町東4丁36番地 大研
医器株式会社商品開発研究所内

(74)代理人 弁理士 西教 圭一郎 (外3名)



【特許請求の範囲】

【請求項1】蛋白質を含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって蛋白質濃度を測定する方法であって、少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から蛋白質濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法。

【請求項2】複数種の蛋白質を含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって蛋白質濃度を測定する方法であって、各蛋白質ごとに対応した少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法。

【請求項3】ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンを含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって各蛋白質の濃度を測定する方法であって、

10000 (/ cm) ~ 7200 (/ cm) の波数領域、6600 (/ cm) ~ 5400 (/ cm) の波数領域、および4800 (/ cm) ~ 4200 (/ cm) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法。

【請求項4】ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンを含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって各蛋白質濃度を測定する装置であって、

10000 (/ cm) ~ 7200 (/ cm) の波数領域、6600 (/ cm) ~ 5400 (/ cm) の波数領域、および4800 (/ cm) ~ 4200 (/ cm) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数の近赤外光を発生する測定光発生手段と、試料からの透過光または反射光の強度を検出する受光手段と、各波数に対応した吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出する演算手段とを備えることを特徴とする蛋白質濃度の測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、液体試料中の蛋白質濃度、特に血液中のヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンの濃度を測定するための蛋白質濃度の測定方法および装置に関する。

【0002】

【従来の技術】臨床化学で血液等を分析する方法として、血沈検査、滴定法、比色法、電気泳動法、超遠心法、クロマト法、発光原子吸光分析法、電極法、磁気共

鳴法などが知られており、特に光を使用する分析方法では、生体から採血した血液試料に試葉や色素を添加して比色する方法が広く使用されている。

【0003】こうした検査の対象となる蛋白質として、赤血球を構成するヘモグロビンや血漿中の γ -グロブリン、アルブミンが重要であり、ヘモグロビン濃度は貧血症や多血症の判定データとなり、 γ -グロブリン濃度は抗体や補体などの免疫機構、糖質、脂質、ミネラルなどの代謝に関係し、アルブミン濃度は肝硬変、慢性肝疾

10 患、蛋白質の摂取障害、妊娠や授乳などの判定材料となる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の臨床検査においてヘモグロビン、 γ -グロブリン、アルブミンなどの蛋白質濃度を測定する場合、1) 採血時に注射針やメスで生体を傷つける侵襲検査であること、2) 採取した血液に薬品添加などの前処理が必要であること、3) 採血から測定結果が得られるまでの時間がかかること、4) 血液や血清の検体量が微量であるため、充分な測定精度が得られないこと、5) 検査に使用した容器や試料の廃棄処理に費用がかかること、などの課題がある。

【0005】本発明の目的は、液体試料中の蛋白質濃度を光学的に測定し、短時間で高精度の測定値が得られる蛋白質濃度の測定方法および装置を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、蛋白質を含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって蛋白質濃度を測定する方法であって、少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から蛋白質濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法である。本発明に従えば、少なくとも3つの波数での吸光度を測定するだけで、蛋白質濃度を算出できるため、迅速な測定が可能になる。また、吸光度測定の波数ポイントを増やすことによって測定精度をより向上させることができる。さらに、測定による試料の変質が無く、しかも試料の量も少なくて済むため、従来の臨床検査に組み込むことが容易である。また、生体の一部、たとえば四肢や指、耳たぶ中の血管に流れる血液をそのまま測定試料とする非侵襲測定への応用が期待できる。

【0007】また本発明は、複数種の蛋白質を含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって蛋白質濃度を測定する方法であって、各蛋白質ごとに対応した少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法である。本発明に従えば、少なくとも3つの波数での吸光度を測定するだけで、複数

種の蛋白質濃度を短時間で算出できるため、迅速な測定が可能になる。また、吸光度測定の波数ポイントを増やすことによって測定精度をより向上させることができる。さらに、試料の変質が無く、試料の量も少なくて済むため、従来の臨床検査に組み込むことが容易であり、上述のような非侵襲測定への応用も期待できる。

【0008】また本発明は、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンを含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって各蛋白質の濃度を測定する方法であって、10000 (cm^{-1}) ~ 7200 (cm^{-1}) の波数領域、6600 (cm^{-1}) ~ 5400 (cm^{-1}) の波数領域、および4800 (cm^{-1}) ~ 4200 (cm^{-1}) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数での吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出することを特徴とする蛋白質濃度の測定方法である。本発明に従えば、10000 (cm^{-1}) ~ 7200 (cm^{-1}) の波数領域、6600 (cm^{-1}) ~ 5400 (cm^{-1}) の波数領域、および4800 (cm^{-1}) ~ 4200 (cm^{-1}) の波数領域は、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンの濃度変化が顕著に現われる領域であり、これらの波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数での吸光度を測定するだけで、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンの各濃度を短時間で算出できるため、迅速な測定が可能になる。また、吸光度測定の波数ポイントを増やすことによって測定精度をより向上させることができる。さらに、試料の変質が無く、試料の量も少なくて済むため、従来の臨床検査に組み込むことが容易であり、上述のような非侵襲測定への応用も期待できる。

【0009】また本発明は、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンを含む液体試料に近赤外線を入射し、透過光または反射光の強度を検出することによって各蛋白質濃度を測定する装置であって、10000 (cm^{-1}) ~ 7200 (cm^{-1}) の波数領域、6600 (cm^{-1}) ~ 5400 (cm^{-1}) の波数領域、および4800 (cm^{-1}) ~ 4200 (cm^{-1}) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数の近赤外光を発生する測定光発生手段と、試料からの透過光または反射光の強度を検出する受光手段と、各波数に対応した吸光度を測定し、各吸光度を所定の補正係数で補正した値の合計値から各蛋白質の濃度を算出する演算手段とを備えることを特徴とする蛋白質濃度の測定装置である。本発明に従えば、10000 (cm^{-1}) ~ 7200 (cm^{-1}) の波数領域、6600 (cm^{-1}) ~ 5400 (cm^{-1}) の波数領域、および4800 (cm^{-1}) ~ 4200 (cm^{-1}) の波数領域は、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンの濃度変化が顕著に現われる領域であり、これらの波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数での吸光度を測定するだけで、ヘモグロビン、 γ -

グロブリンおよびアルブミンの各濃度を短時間で算出できるため、迅速な測定が可能になる。また、吸光度測定の波数ポイントを増やすことによって測定精度をより向上させることができる。さらに、試料の変質が無く、試料の量も少なくて済むため、従来の臨床検査に組み込むことが容易であり、上述のような非侵襲測定への応用も期待できる。

【0010】

【発明の実施の形態】図1は、本発明の実施の一形態を示す構成図である。

蛋白質濃度測定装置は、近赤外線を発生する光源1と、波長選択フィルタ8と、液体試料Sからの透過光を受光して、光強度に応じた信号を出力する受光器11と、出力信号を演算する演算回路14などで構成される。

【0011】光源1は、タンゲステンランプや半導体レーザなどで構成され、近赤外線領域において測定波数ポイントとなる少なくとも3つの波数の光を含んだ光を発生する。

【0012】波長選択フィルタ8は、偏光子3、位相板4、固定側および可動側のクオルツウェッジ(水晶プリズム)5、6、偏光子7で構成され、可動側のクオルツウェッジ6が斜面上をスライドすることによって光路長が変化して、フィルタ中心波長が可変となる。特に、試料Sが血液であって、測定対象がヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンである場合には、10000 (cm^{-1}) ~ 7200 (cm^{-1}) の波数領域、6600 (cm^{-1}) ~ 5400 (cm^{-1}) の波数領域、および4800 (cm^{-1}) ~ 4200 (cm^{-1}) の波数領域からそれぞれ選ばれた少なくとも3つの波数の光が測定光Pとして選択される。

【0013】液体試料Sは、たとえば石英等の透明材料からなる容器に保持され、その光路長はたとえば1mm程度であり、体温と同じ約37°Cに保たれる。

【0014】受光器11は、近赤外線に感度を有する材料、たとえばPbSなどで構成され、試料Sの透過光強度に応じた電気信号を出力する。AD(アナログデジタル)変換器13は、受光器11からの信号をデジタル値に変換する。演算装置14は、たとえばパーソナルコンピュータ等で構成され、AD変換器13からのデジタル信号を取り込んで所定の演算処理を実行し、測定結果をディスプレーやプリンタ等の出力装置に出力する。

【0015】次に動作について説明する。光源1から出た光はレンズ2で平行光に変換され、波長選択フィルタ8によって選択波長を中心とする狭いスペクトルの測定光Pに変換される。測定光Pは、試料Sに含まれる成分の吸収スペクトルに応じて光強度が変化し、受光器11、增幅器12、AD変換器13を経由して演算装置14によって選択波長別の吸光度が計測される。

【0016】こうして1つの波数の測定光Pを用いた測定が終了すると、次にクオルツウェッジ6の位置を調整

し波長選択フィルタの中心波長を変化させて、別の波数の測定光Pを発生し、同様な測定を行う。本発明では、近赤外線領域において少なくとも3つの波数に関する測定を行う。

【0017】なお、上記構成では波長選択フィルタ8を使用する例を示したが、3つ以上の測定波数ポイントの光を発生する単波長光源を複数用意して、波長選択フィルタ8を省略することも可能である。また、上記構成では透過光強度を検出する例を示したが、試料からの反射光強度を検出する構成も可能である。

【0018】図2は、蛋白質を含む液体試料の吸光度スペクトルの一例を示すグラフである。縦軸は吸光度であり、横軸は波数（波長の逆数）であり、右方は波数が小さくなる長波長側である。蛋白質濃度を種々変化させた液体試料を用意して、10000（/cm）～4000（/cm）の波数領域について測定している。

【0019】ここで、波数領域Aは水分子のO—H結合の伸縮振動第1倍音であり、1440nm～1450nm（6944/cm～6896/cm）の範囲で、吸光度が増加している。波数領域Bは水分子のO—H結合の

次に蛋白質濃度Kが変化した場合を考える。蛋白質濃度Kが変化すると、定数x、y、zもそれにつれて少し変化する。たとえばアルブミン濃度が1.0(g/dl)～8.0(g/dl)の範囲で1(g/dl)ステップで変化した場合、濃度K1～K8について計8つの式が成立する。

【0023】

$$K_1 = x_1 \cdot A\alpha_1 + y_1 \cdot A\beta_1 + z_1 \cdot A\gamma_1$$

$$K_2 = x_2 \cdot A\alpha_2 + y_2 \cdot A\beta_2 + z_2 \cdot A\gamma_2$$

$$K_3 = x_3 \cdot A\alpha_3 + y_3 \cdot A\beta_3 + z_3 \cdot A\gamma_3$$

$$K_4 = x_4 \cdot A\alpha_4 + y_4 \cdot A\beta_4 + z_4 \cdot A\gamma_4$$

| | | |
|----|-----|-----|
| K1 | Aα1 | Aβ1 |
| K2 | Aα2 | Aβ2 |
| K3 | Aα3 | Aβ3 |
| K4 | Aα4 | Aβ4 |
| K5 | Aα5 | Aβ5 |
| K6 | Aα6 | Aβ6 |
| K7 | Aα7 | Aβ7 |
| K8 | Aα8 | Aβ8 |

【0025】ここで、定数X、Y、Zは（アルブミン濃度の変化量）/（吸光度の変化量）であるため、前もって正確な測定が可能であり、データベースとして演算装置14に記憶しておくことが可能である。

【0026】次に未知のアルブミン濃度Kxを持つ試料について、各波数α、β、γにおける吸光度Aαx、Aβx、Aγxを測定することによって、濃度Kxを決定することができる。

*伸縮振動と変角振動の結合音であり、1930nm～1940nm（5181/cm～5154/cm）の範囲で、吸光度が測定レンジを超えている。これらの波数領域A、Bは試料中の水の影響が大きいため、吸光度測定から除外される。

【0020】そこで、蛋白質濃度、特にヘモグロビン、γ-グロブリンおよびアルブミンの濃度測定の場合には、10000（/cm）～7200（/cm）の波数領域I、6600（/cm）～5400（/cm）の波数領域II、および4800（/cm）～4200（/cm）の波数領域IIIから測定ポイントを選ぶことが好ましい。

【0021】次に測定原理について説明する。波数領域Iにおいて波数α、波数領域IIにおいて波数β、波数領域IIIにおいて波数γの計3つの測定ポイントを選択して、図1に示す装置を用いて、ある蛋白質濃度Kの試料について各ポイントに対応する吸光度Aα、Aβ、Aγを測定する。すると、蛋白質濃度Kは3つの定数x、y、zを用いた次式（1）で表すことができる。

【0022】
$$K = x \cdot A\alpha + y \cdot A\beta + z \cdot A\gamma \quad \text{…(1)}$$

$$\begin{aligned} K_5 &= x_5 \cdot A\alpha_5 + y_5 \cdot A\beta_5 + z_5 \cdot A\gamma_5 \\ K_6 &= x_6 \cdot A\alpha_6 + y_6 \cdot A\beta_6 + z_6 \cdot A\gamma_6 \\ K_7 &= x_7 \cdot A\alpha_7 + y_7 \cdot A\beta_7 + z_7 \cdot A\gamma_7 \\ K_8 &= x_8 \cdot A\alpha_8 + y_8 \cdot A\beta_8 + z_8 \cdot A\gamma_8 \end{aligned}$$

このとき各定数x1～x8、y1～y8、z1～z8はほぼ同じ一定値と近似すると、x1=x2=…=x8=X、y1=y2=…=y8=Y、z1=z2=…=z8=Zとおいて、次式（2）に書き換えられる。

【0024】
$$K = X \cdot A\alpha + Y \cdot A\beta + Z \cdot A\gamma \quad \text{…(2)}$$

【数1】

| | |
|-----|---|
| Aγ1 | X |
| Aγ2 | Y |
| Aγ3 | Z |
| Aγ4 | |
| Aγ5 | |
| Aγ6 | |
| Aγ7 | |
| Aγ8 | |

【0027】次に具体例を説明する。測定ポイントとして、波数α=7632（/cm）（波長1310nm）、波数β=6456（/cm）（波長1480nm）、波数γ=4584（/cm）（波長2180nm）を選択して、事前の測定に基づいて計算したところ次の結果が得られている。

【0028】ヘモグロビン濃度KHは次式（3）で表され、従来の比色法と比べて相関係数=0.8852を達

成している。

$$KH = 0.535 \times A\alpha + 0.415 \times A\beta + 0.675 \times A\gamma$$

γ -グロブリン濃度KGは次式(4)で表され、従来の比色法と比べて相関係数=0.9811を達成している。※

$$KG = 0.108 \times A\alpha + 0.017 \times A\beta + 0.045 \times A\gamma$$

アルブミン濃度KAは次式(5)で表され、従来の比色法と比べて相関係数=0.9764を達成している。★

$$KA = 0.082 \times A\alpha - 0.042 \times A\beta - 0.005 \times A\gamma$$

なお、ここでは3つの測定波数ポイントを使用する例を説明したが、測定ポイントをさらに増やすことによって測定精度を向上させることができるのである。また、各蛋白質について同じ波数ポイントを使用する例を示したが、蛋白質ごとに全部または一部の波数ポイントが異なるように測定することも可能である。

【0032】次に具体的な測定結果について説明する。

【0033】図3は、蛋白質無しの標準試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。縦軸は吸光度(任意単位)であり、横軸は波数(/cm)で右方が長波長側である。なお、標準試料としてリン酸緩衝液を使用している。

【0034】グラフを見ると、波数6900(/cm)付近と波数5150(/cm)付近で水分子の振動スペクトルによるピークが現われており、これらの波数付近では蛋白質濃度測定が困難であることが判る。

【0035】図4は、ヘモグロビン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。縦軸は吸光度(任意単位)であり、横軸は波数(/cm)である。試料は、リン酸緩衝液において濃度8.0(g/dl)~20.0(g/dl)を1.0(g/dl)ステップで変化させた試料と、濃度25.0(g/dl)の試料を使用している。

【0036】グラフを見ると、ヘモグロビン濃度の増加に応じて吸光度も増加しており、特に水分子の吸収ピーク以外の領域において顕著に現われていることが判る。

【0037】図5は、 γ -グロブリン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。縦軸は吸光度(任意単位)であり、横軸は波数(/cm)である。試料は、リン酸緩衝液において濃度1.0(g/dl)~10.0(g/dl)を1.0(g/dl)ステップで変化させた試料を使用している。

【0038】グラフを見ると、 γ -グロブリン濃度が増加すると吸光度も少しずつ増加しているが、図4に示すヘモグロビンと比べて増加の割合は小さいことが判る。

【0039】図6は、アルブミン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。縦軸は吸光度(任意単位)であり、横軸は波数(/cm)である。試料は、リン酸緩衝液において濃度1.0(g/dl)~

* * 【0029】

… (3)

※ 【0030】

… (4)

★ 【0031】

… (5)

8.0(g/dl)を1.0(g/dl)ステップで変化させた試料を使用している。

【0040】グラフを見ると、10000(1cm)~7200(1cm)の波数領域では、アルブミン濃度が増加しても吸光度はあまり変化しないことが判る。

【0041】図7は、図4に示すヘモグロビンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、4200(/cm)~4900(/cm)の波数領域を示す。なお、図7以下のグラフでは横軸左方が長波長側で示している。

【0042】グラフを見ると、4500(/cm)近傍で濃度変化による吸光度変化が大きく現われており、4400(/cm)~4700(/cm)の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0043】図8は、図4に示すヘモグロビンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、5400(/cm)~7200(/cm)の波数領域を示す。

【0044】グラフを見ると、6000(/cm)近傍および6900(/cm)近傍で濃度変化による吸光度変化が大きく現われており、5700(/cm)~6400(/cm)の範囲および6800(/cm)~7000(/cm)の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0045】図9は、図4に示すヘモグロビンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、7200(/cm)~10000(/cm)の波数領域を示す。

【0046】グラフを見ると、7300(/cm)~10000(/cm)の範囲で濃度変化による吸光度変化が大きく現われており、この範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0047】図10は、ヘモグロビンの吸収スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。縦軸は多変量解析による推定値であり、横軸は本発明の測定方法で得られた真値であり、相関係数=0.99482が得られている。

【0048】このように本発明に係る測定方法は、従来の多変量解析手法と同等の精度を達成していることが判る。

【0049】図11は、図5に示す γ -グロブリンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、4000

(cm^{-1}) ~ 4800 (cm^{-1}) の波数領域を示す。
【0050】グラフを見ると、4500 (cm^{-1}) 近傍で濃度変化による吸光度変化が現われており、4400 (cm^{-1}) ~ 4700 (cm^{-1}) の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0051】図12は、図5に示す γ -グロブリンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、5500 (cm^{-1}) ~ 6600 (cm^{-1}) の波数領域を示す。

【0052】グラフを見ると、6000 (cm^{-1}) 近傍で濃度変化による吸光度変化が現われており、5500 (cm^{-1}) ~ 6300 (cm^{-1}) の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0053】図13は、図5に示す γ -グロブリンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、7200 (cm^{-1}) ~ 10000 (cm^{-1}) の波数領域を示す。

【0054】グラフを見ると、7300 (cm^{-1}) ~ 10000 (cm^{-1}) の範囲で濃度変化による吸光度変化が大きく現われており、この範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0055】図14は、 γ -グロブリンの吸収スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。縦軸は多変量解析による推定値であり、横軸は本発明の測定方法で得られた真値であり、相関係数=0.97833が得られている。

【0056】このように本発明に係る測定方法は、従来の多変量解析手法と同等の精度を達成していることが判る。

【0057】図15は、図6に示すアルブミンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、4200 (cm^{-1}) ~ 4800 (cm^{-1}) の波数領域を示す。

【0058】グラフを見ると、4500 (cm^{-1}) 近傍で濃度変化による吸光度変化が現われており、4400 (cm^{-1}) ~ 4700 (cm^{-1}) の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0059】図16は、図6に示すアルブミンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、5400 (cm^{-1}) ~ 6000 (cm^{-1}) の波数領域を示す。

【0060】グラフを見ると、5400 (cm^{-1}) ~ 5700 (cm^{-1}) の範囲で濃度変化による吸光度変化が現われており、この範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0061】図17は、図6に示すアルブミンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフであり、6000 (cm^{-1}) ~ 7800 (cm^{-1}) の波数領域を示す。

【0062】グラフを見ると、6900 (cm^{-1}) 近傍で濃度変化による吸光度変化が現われており、6600 (cm^{-1}) ~ 7100 (cm^{-1}) の範囲で測定波数ポイントを選択するのが好ましいことが判る。

【0063】図18は、アルブミンの吸収スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。縦軸は多変量

解析による推定値であり、横軸は本発明の測定方法で得られた真値であり、相関係数=0.99761が得られている。

【0064】このように本発明に係る測定方法は、従来の多変量解析手法と同等の精度を達成していることが判る。

【0065】

【発明の効果】以上詳説したように本発明によれば、少なくとも3つの波数での吸光度を測定するだけで、ヘモグロビン、 γ -グロブリンおよびアルブミンなどの蛋白質濃度を算出できるため、迅速な測定が可能になる。また、吸光度測定の波数ポイントを増やすことによって測定精度をより向上させることができる。

【0066】さらに、測定による試料の変質が無く、しかも試料の量も少なくて済むため、従来の臨床検査に組み込むことが容易である。また、生体の一部、たとえば四肢や指、耳たぶ中の血管に流れる血液をそのまま測定試料とする非侵襲測定への応用が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の一形態を示す構成図である。

【図2】蛋白質を含む液体試料の吸光度スペクトルの一例を示すグラフである。

【図3】蛋白質無しの標準試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。

【図4】ヘモグロビン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。

【図5】 γ -グロブリン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。

【図6】アルブミン濃度を変化させた試料の近赤外スペクトルを示すグラフである。

【図7】図4に示すヘモグロビンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図8】図4に示すヘモグロビンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図9】図4に示すヘモグロビンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図10】ヘモグロビンの吸光度スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。

【図11】図5に示す γ -グロブリンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図12】図5に示す γ -グロブリンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図13】図5に示す γ -グロブリンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図14】 γ -グロブリンの吸光度スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。

【図15】図6に示すアルブミンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図16】図6に示すアルブミンの吸光度スペクトルを部分拡大したグラフである。

50

【図17】図6に示すアルブミンの吸収スペクトルを部分拡大したグラフである。

【図18】アルブミンの吸収スペクトルを多変量解析した結果を示すグラフである。

【符号の説明】

1 光源

* 8 波長選択フィルタ

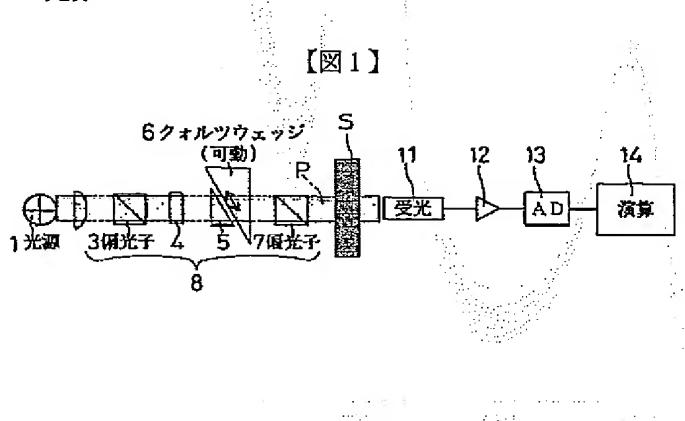
11 受光器

12 増幅器

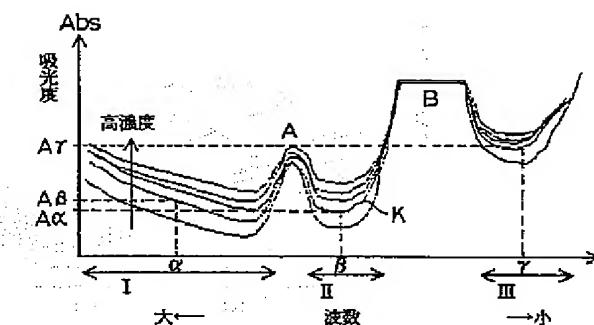
13 A D変換器

14 演算装置

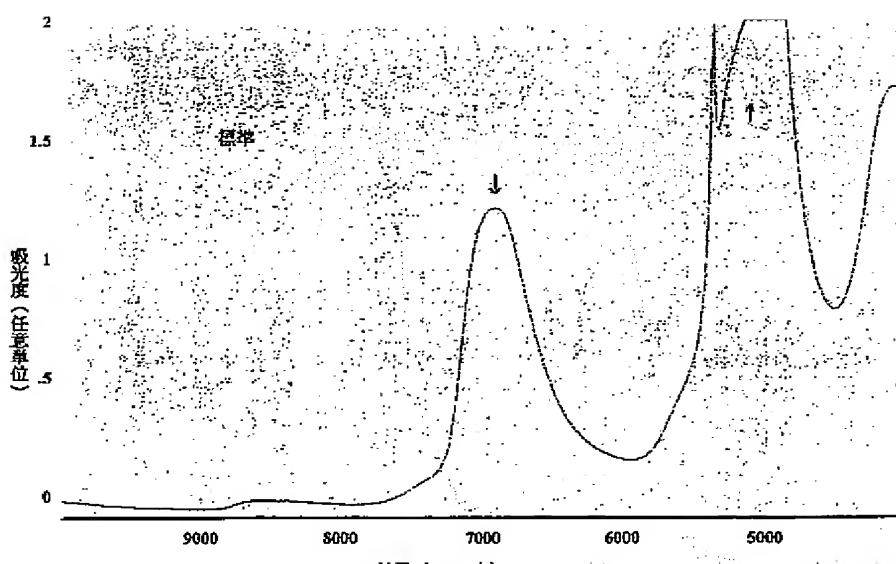
*



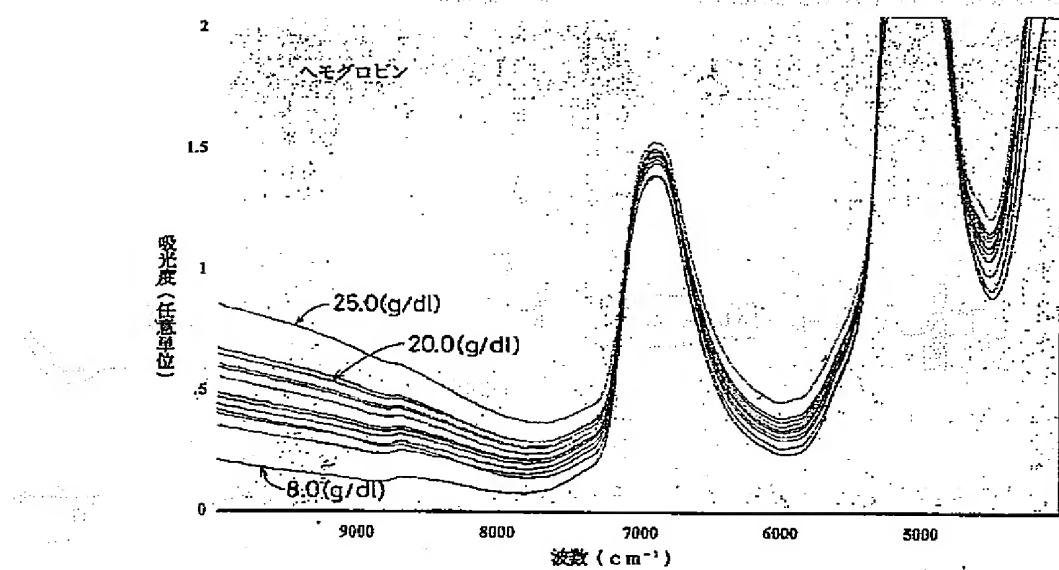
【図2】



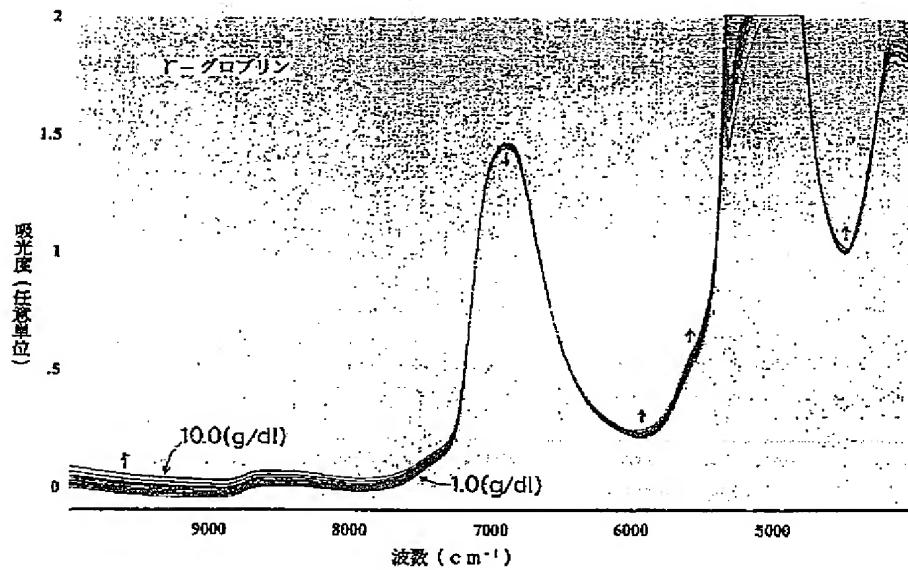
【図3】



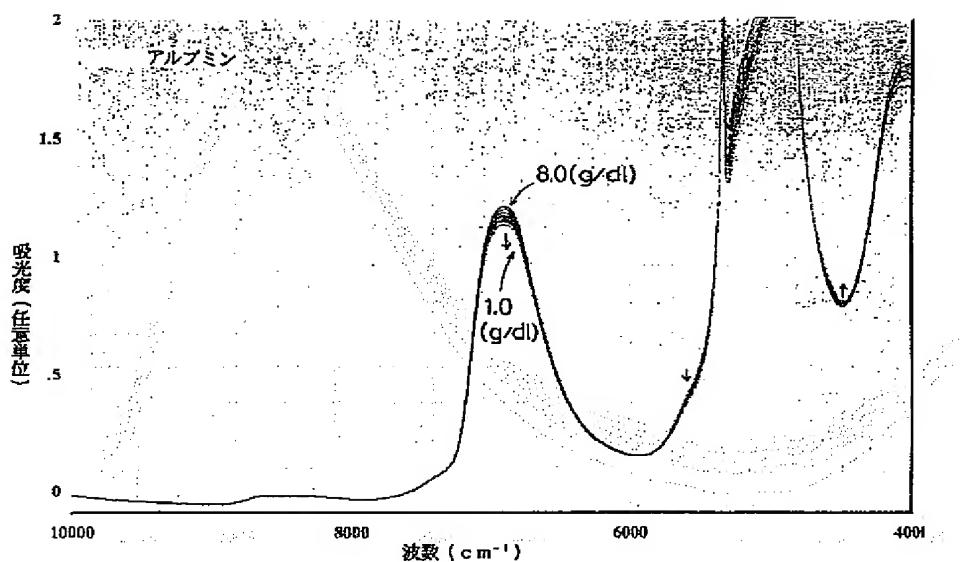
【図4】



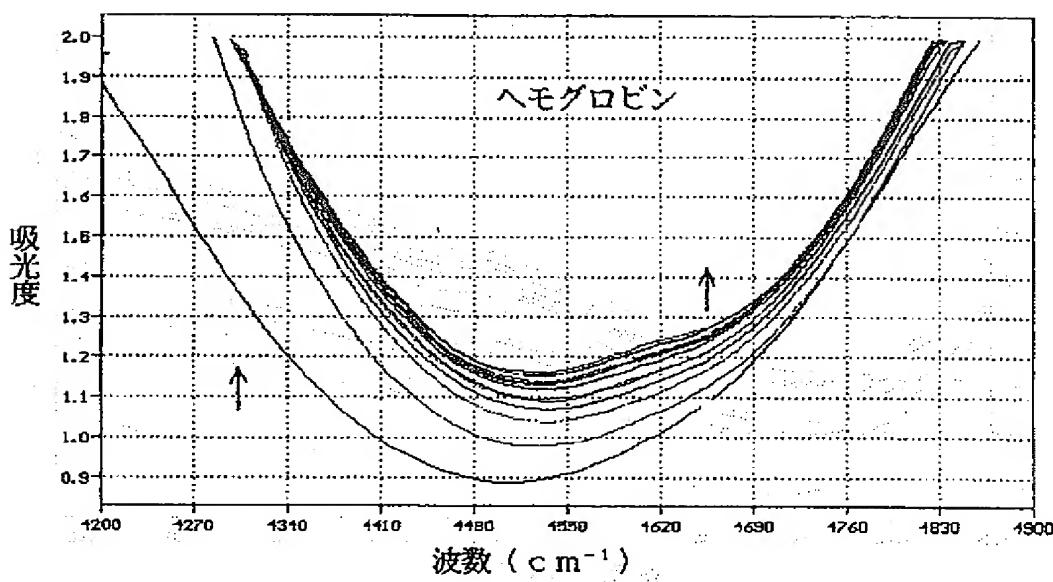
【図5】



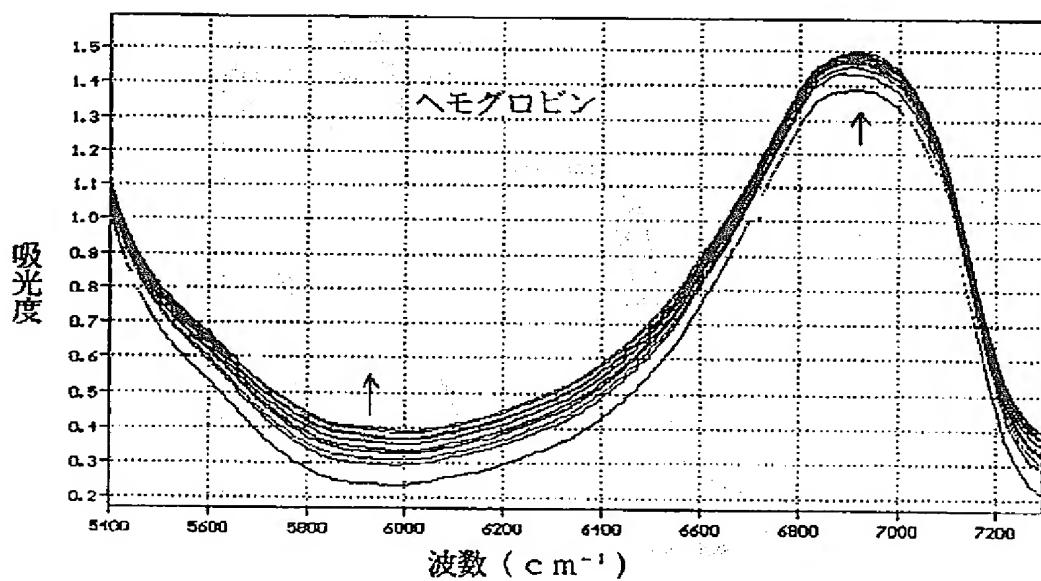
【図6】



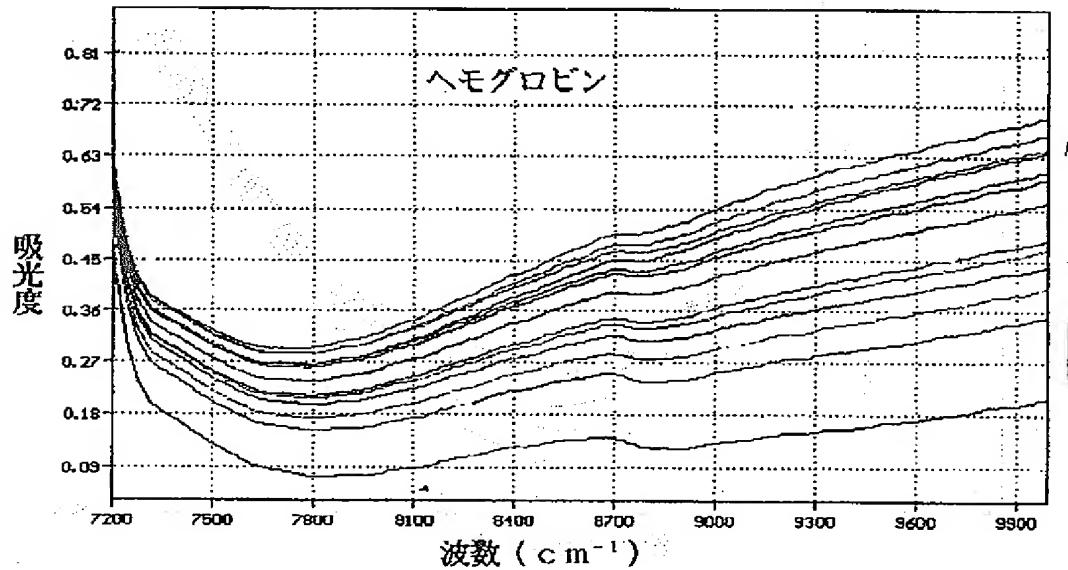
【図7】



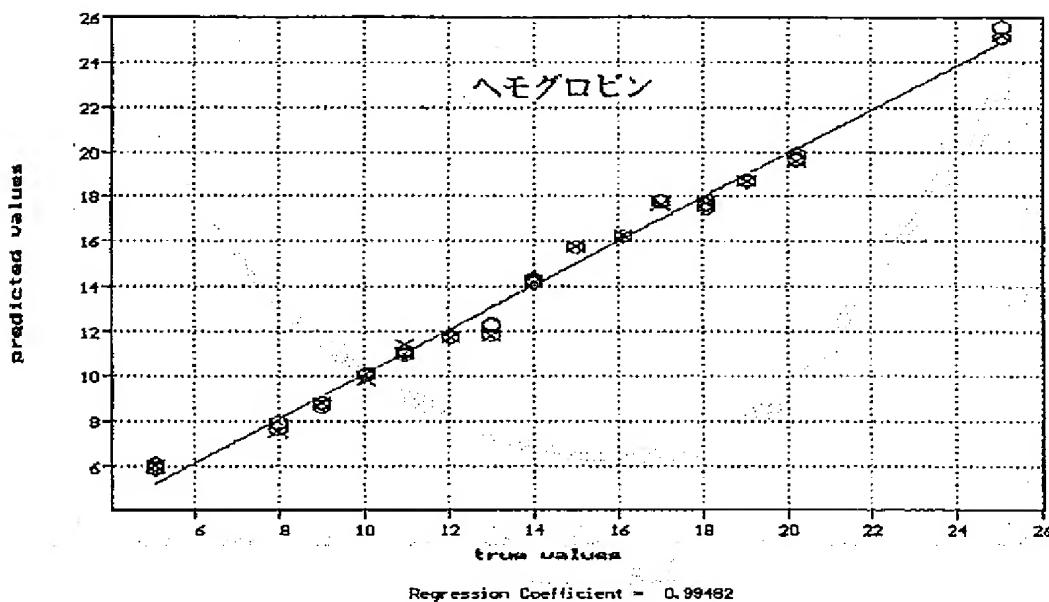
【図8】



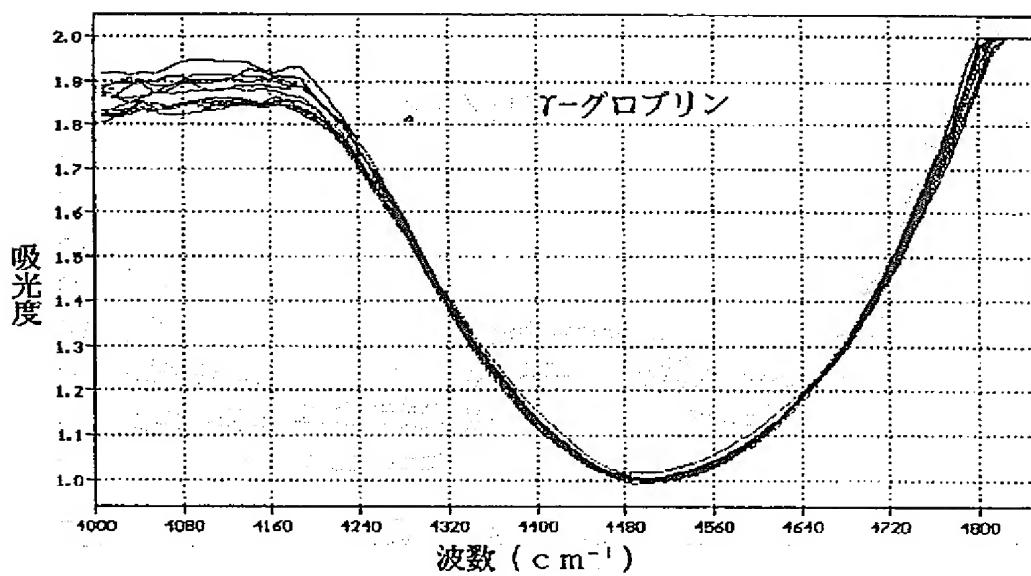
【図9】



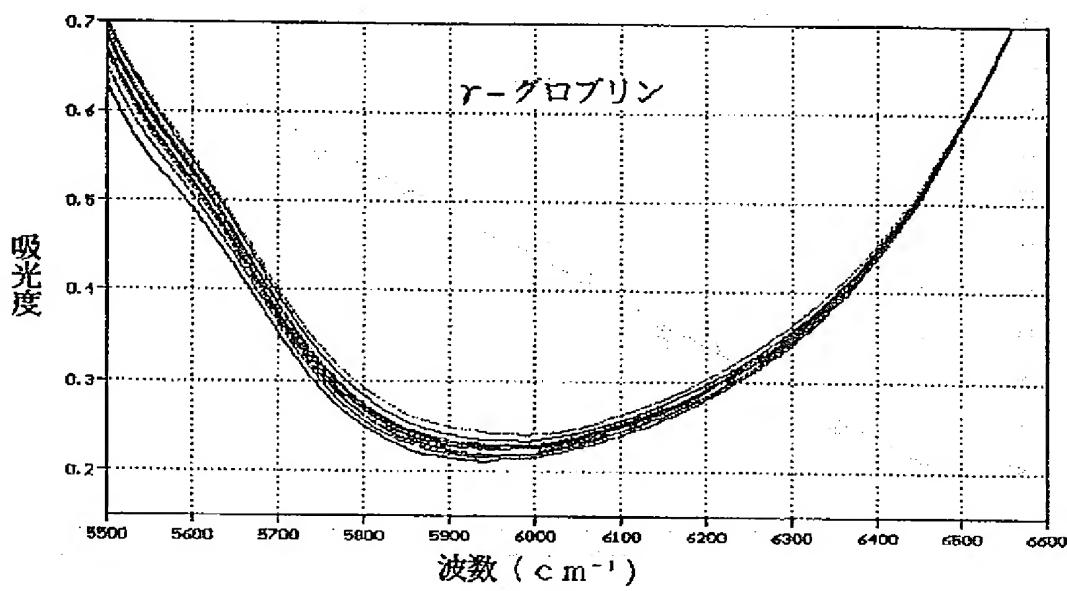
【図10】



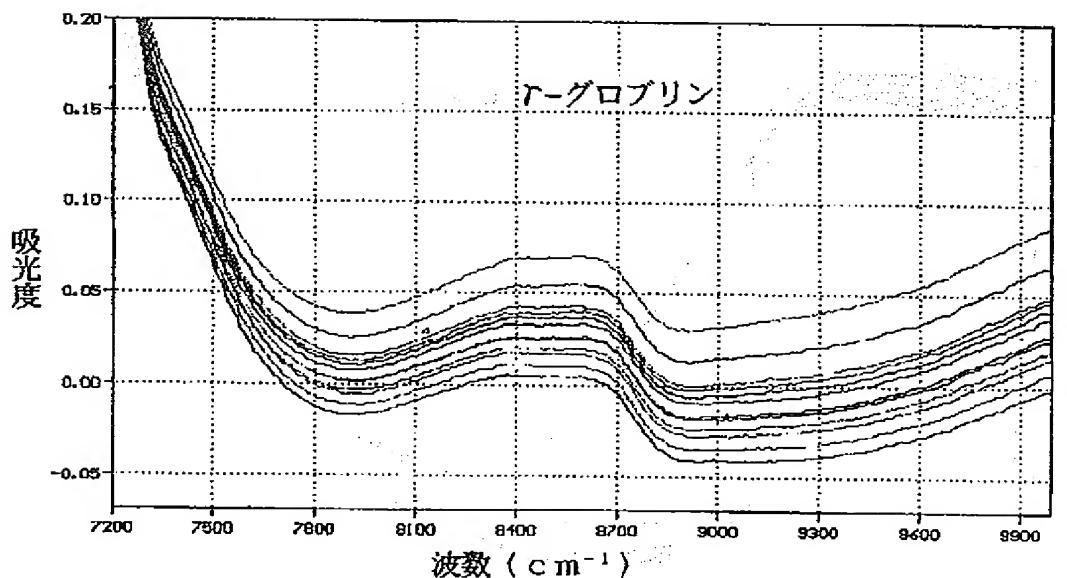
【図11】



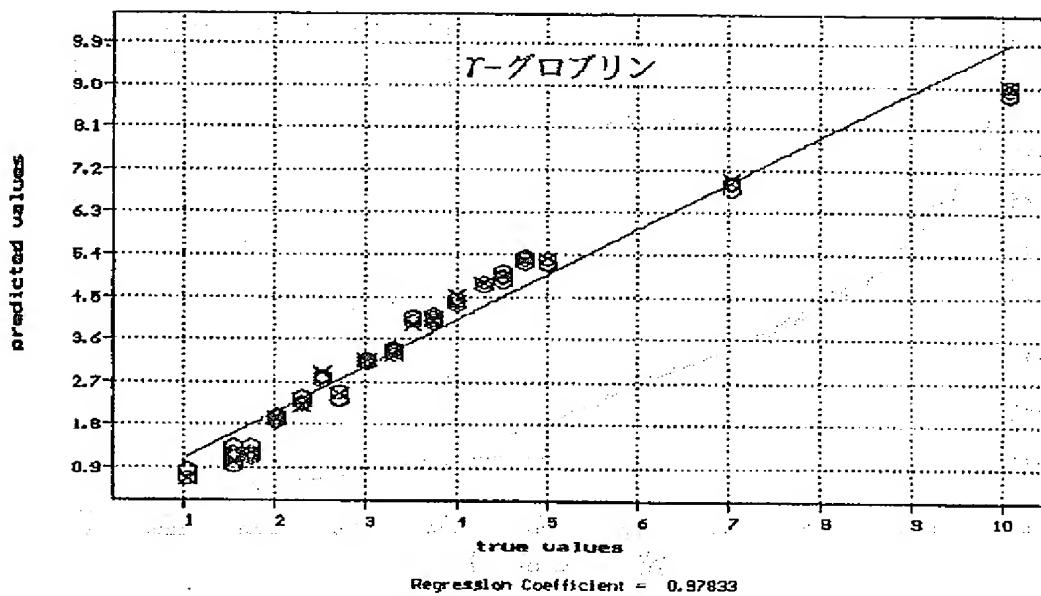
【図12】



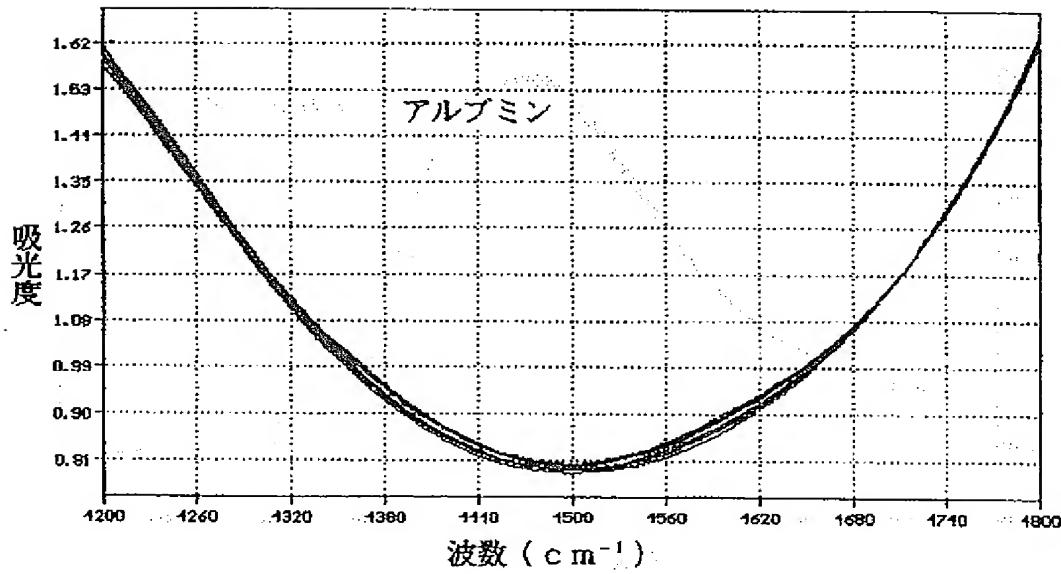
【図13】



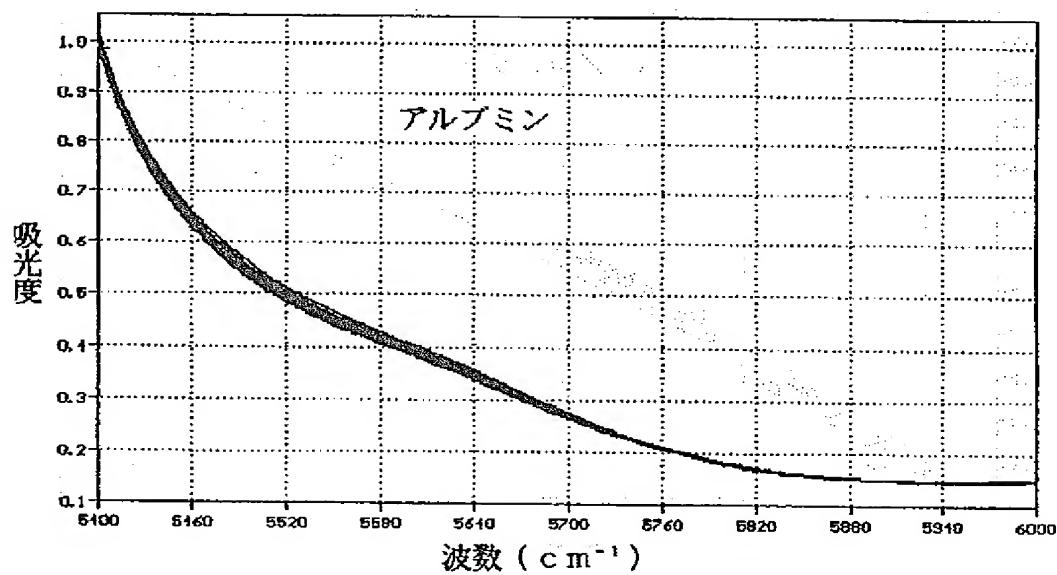
【図14】



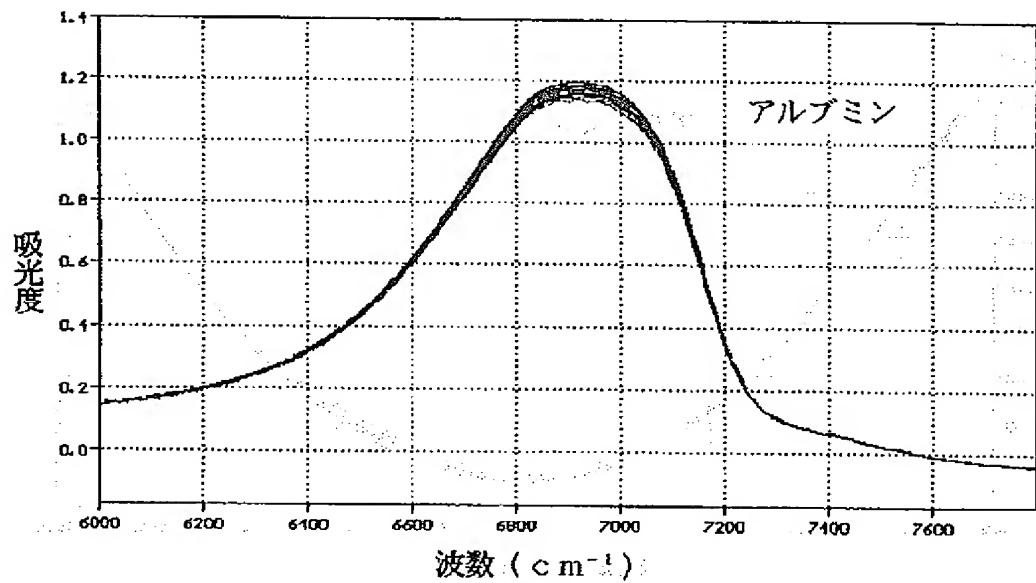
【図15】



【図16】



【図17】



【図18】

